

THERAPIE WOCHE 14

EDITORIAL

Gehen Sonnenflecken
unter die Haut?

LEITARTIKEL

Läßt sich auf
Tierversuche
völlig verzichten?

UP TO DATE-SERVICE

DDR-Psychiater packen
aus!

THEMA DER WOCHE

Nichtpeptische Läsionen:
State of the Art

KLINIK UND PRAXIS

Wechselspiel
zwischen B-Vitaminen
und Epilepsie

PRAXIS

Claudicatio intermittens:
Vor allem Gehtraining!



**Facettenreich
und
praxisrelevant**



erscheint 6x jährlich
Jahresabonnement 63,- DM
Der Preis gilt für das Jahr 1990

Der Fachverlag
G. BRAUN
steht für
praxisorientierte
wissenschaftliche
Fortbildung

G. BRAUN 

Verlag Zeitschriften
Medizinische Bücher
Postfach 17 09
D-7500 Karlsruhe 1
Telefon: (07 21) 165-326/392
Telefax: (07 21) 165-227

Bitte senden Sie mir ein
kostenloses Probeexemplar
TWPädiatrie

Name _____
Vorname _____
Fachrichtung _____
Straße _____
PLZ/Ort _____

THW1490

THERAPIE WOCHE

Heft 14 □ 2. April 1990

I N H A L T

Editorial

Gehen Sonnenflecken unter die Haut?

921

Leitartikel

H. Seibert

Alternativmethoden in der Toxikologie: Sind Tierversuche ersetzbar? 927

Up to date-Service

1. Kongreß der Psychiatrie der DDR in Leipzig:

Weg mit der zentralistischen Medizin.

Wann greifen die neuen Perspektiven?

930

Der aktuelle Kongreßkommentar

A. Karenberg

Toxischen Neuropathien Paroli bieten

932

Thema der Woche: Nichtpeptische Läsionen

G. Dorta / F. Fröhlich / J. Guyot / A. Frei / J. B. Ollyo /

G. Pustaszieri / D. Armstrong / P. Bauerfeind /

A. Bretholz / J. Fasel / M. Fried / E. Jehle / J. Körfer /

D. Margalith / M. Nicolet / A. Restellini /

J.-F. Schnegg / D. Vouillamoz / J. J. Gonvers / A. L. Blum

Nichtpeptische Läsionen: Fortschrittsbericht des Jahres 1989

949

Klinik und Praxis

S. Harder / N. Rietbrock

**Ein crataegus- und campherhaltiges Phytopharmakon bei
funktionellen kardiovaskulären Beschwerden: Möglicher Weg
zur Einschränkung von Benzodiazepin-Verordnungen**

971

Sichere Beurteilung des Therapieerfolgs

erst durch kontrollierte Kohorten-Langzeitstudie

K.-H. Krause

Vitamin B-Versorgung und Epilepsie:

Welche Auswirkungen hat ein Mangel an Vitamin B₁, B₂ und B₆ bei langzeitbehandelten Epileptikern (I)

977

Mangel an Vitamin B₆ nicht die Ursache der Polyneuropathie

Reviews

Vorhofflimmern und kardiogene Hirnembolien

933

HIV — immer mehr Kinder betroffen

934

Diabetes: Was leisten Hautbiopsien?

934

Osteoporose-Kongreß in Montreal: Materialeigenschaften des Knochens therapeutisch verbessern

936

Venenerkrankungen: Komplikationen ambulant Herr werden

938

Zur Situation von Tumorpatienten:

Mitbestimmung bei der Tumorthherapie

942

Nachrichten

944

Report

Behandlung der Osteoporose:

Fluoride bleiben die Therapie der Wahl

945

Praxis: Gefäßleiden

Künstliche Adern: Wie problematisch sind denn die?

987

Claudicatio intermittens: Gehtraining hat Vorrang!

988

Impressum

990

Titelbild

Etwa alle 11 Jahre treten verstärkte Explosionen auf der Sonne auf.

Dabei schießen Heliumwolken über eine halbe Million km tief in den

Weltraum. Jetzt, im Frühjahr 1990, sollen die bis zu 3 Stunden dauernden

Eruptionen wieder ihr Maximum erreichen. Die auf unserem Titelbild

gezeigte Eruption hat eine Länge von rund 160 000 km und ist somit

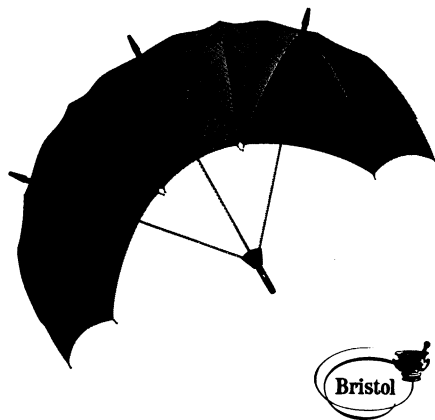
10mal größer als der Durchmesser der 150 Millionen km entfernten Erde

© Merrell Dow, Rüsselsheim

So sollte ein Medikament bei koronarer Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen wirken.

Sotalol ^{Sotalol}®

**effektiv
und gut verträglich**



Zusammensetzung: Eine Tablette SOTALEX® enthält Sotalolhydrochlorid 160 mg. Eine Tablette SOTALEX® mite enthält Sotalolhydrochlorid 80 mg. **Anwendungsgebiete:** Bluthochdruck, auch Belastungshochdruck, Angina pectoris und Prophylaxe pektanginöser Anfälle, hyperkinetisches Herzsyndrom, tachykarde Arrhythmien, Abschirmung adrenerger Einflüsse bei Hyperthyreose. **Gegenanzeigen:** AV-Block 2. und höheren Grades, manifeste Herzinsuffizienz (Ruheinsuffizienz), Bradykardie, kardiogener Schock, obstruktive Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale), Azidose, Glottisödem, schwere allergische Rhinitis, Allergien gegenüber Sotalol und Sulfonamiden, vorbestehende QT-Verlängerung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muß die Dosis reduziert werden. Während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung anwenden. Das gleiche gilt für die Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Übelkeit, Müdigkeit und Durchfall. Diese Nebenwirkungen gehen meist schon unter der Behandlung zurück und erfordern im allgemeinen kein Absetzen der Therapie. Bei nichttolerierbarer langsamem Puls oder zu starkem Blutdruckabfall (Hypotonie) ist die tägliche Dosis zu reduzieren. Ggf. ist die Medikation abzusetzen. Dies gilt auch im Fall des Auftretens von Atembeschwerden. Abruptes Absetzen von SOTALEX®/SOTALEX® mite sollte vermieden werden, weil es sonst zu überschießenden Gegenreaktionen kommen kann. Da SOTALEX®/SOTALEX® mite die QT-Zeit verlängert, ist bei Überdosierung eine enge EKG-Überwachung notwendig, da ggf. ventrikuläre Tachyarrhythmien einsetzen können. Beim Auftreten von Salven bzw. Torsades de Pointes mit temporärem Schrittmacher auf eine Frequenz von 80–100/min stimulieren. **Handelsformen und Preise:** SOTALEX®: 30 Tabletten (N1) DM 47,70; 50 Tabletten (N2) DM 71,60; 100 Tabletten (N3) DM 129,90. SOTALEX® mite: 30 Tabletten (N1) DM 29,15; 50 Tabletten (N2) DM 45,45; 100 Tabletten (N3) DM 79,90. Stand: 1/90 BRISTOL ARZNEIMITTEL
Niederlassung Troisdorf der BRISTOL-MYERS GmbH, 5210 Troisdorf

Vitamin B-Versorgung und Epilepsie

Welche Auswirkungen hat ein Mangel an Vitamin B₁, B₂ und B₆ bei langzeitbehandelten Epileptikern

K.-H. Krause

Teil I

Kurzfassung: Die Konzentrationen von Vitamin B₁, B₂ und B₆ in den Erythrozyten von über 550 Anfallskranken wurden mit denen einer Normalpopulation verglichen. Die Epileptiker zeigten eine schlechtere Versorgung mit Vitamin B₂ bei beiden Geschlechtern und mit Vitamin B₆ bei den Männern. Die Überprüfung der Beziehungen zwischen Vitaminspiegeln und durchschnittlicher Tagesdosis und Gesamtdosis der Antiepileptika sowie Therapiedauer deckte bei allen 3 Vitaminen einen möglichen Zusammenhang mit der Medikation auf; darüber hinaus lagen die Vitaminspiegel jeweils deutlich niedriger bei Patienten unter Monotherapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika als bei mit Valproat behandelten. Beziehungen der Spiegel der B-Vitamine zu neurographischen Parametern oder Konzentrationsvermögen fanden sich nicht. Hinweise bestanden dagegen auf mögliche Beziehungen zwischen Vitamin B₆ und immunologischem sowie Lipid-Status, außerdem zwischen Riboflavin und Gingivahyperplasie. Männer mit niedrigen Riboflavinkonzentrationen wiesen eine Tendenz zur makrozytären Anämie auf.

Summary: Status of vitamins B₁, B₂ und B₆ in the erythrocytes of over 550 epileptics was compared with that of a normal population. Epileptics showed a poorer supply of vitamin B₂ in both sexes and of vitamin B₆ only in males. Evaluation of relations between vitamin concentrations and mean daily and total dose of anticonvulsants and duration of therapy suggested a possible influence of anticonvulsant medication on all three vitamins; furthermore, levels of all vitamins were distinctly lower in patients under monotherapy with enzyme-inducing drugs than in those under valproate sodium. There was no relationship between neurographic parameters and B vitamins, which also had no influence on indications of potential links between immunological as well as lipid status and vitamin B₆ and between gingival hyperplasia and riboflavin. Males with lower riboflavin levels showed a tendency towards macrocytic anemia.

fizienz in den Erythrozyten gefunden wurde [68]. Anfälle wurden gleichfalls bei Kindern mit Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen beschrieben [8], wobei die Durchsicht der Kasuistiken zeigt, daß außer Valproat die üblichen Antiepileptika versagten [37]. Für Folat ist im Gegensatz zum Vitamin B₁₂ eine Erniedrigung unter Antiepileptika in der Literatur eindeutig belegt [39, 40], wobei klinisch als Ausdruck der Folat-Erniedrigung die unter Antiepileptika-Einnahme beschriebene Megaloblasten-Anämie angesehen wird [34], die jedoch im Gegensatz zur Folat-Depletion selten zu beobachten ist. Nachdem eine krampffördernde Wirkung von Folat beschrieben wurde [15], fanden sich tierexperimentell weitere Anhaltspunkte für eine Rolle der Folaterniedrigung als antiepileptisches Wirkprinzip („Folat-Hypothese“) [29].

Im Licht der bekannten Befunde und bei der eminent wichtigen Bedeutung der B-Vitamine für die zerebralen Funktionen erschien es von Interesse, möglichen Beziehungen zwischen B-Vitaminen und Epilepsien, Antiepileptika-Medikation sowie klinischen Auffälligkeiten und anderen Laborparametern systematisch bei einer größeren Zahl Anfallskranker nachzugehen.

→ Schlüsselworte

B-Vitamine, Epilepsie, Pyridoxal-5-phosphat, Vitaminmangel

Zusammenhänge zwischen B-Vitaminen und Epilepsie sind bislang für Vitamin B₆, Folat und Biotin beschrieben. Verschlechterungen des Vitamin B₆-Status unter Einnahme

von Antiepileptika wurden wiederholt mitgeteilt [11, 19, 48, 57]. Schon länger bekannt sind die pyridoxin-abhängigen Anfälle im Kindesalter, bei denen aber keine Vitamin B₆-De-

Ein solches Kollektiv stand uns mit den Patienten der Heidelberger Anfallambulanz zur Verfügung. Für den Vergleich der gefundenen Kon-

zentrationen der B-Vitamine war wesentlich das Vorliegen zuverlässiger Vitamin-Werte für Normalpersonen im gleichen Raum, die mit derselben Methodik untersucht worden waren („Heidelberg-Studie“, [3]). Im ersten Teil der Arbeit sollen die Ergebnisse für die Vitamine B₁, B₂ und B₆ dargestellt werden, im zweiten die für Vitamin B₁₂, Folat und Biotin (Krause K.-H., Therapiewoche, im Druck). Über spezielle Untersuchungen zur Frage der Bedeutung der erstmals beschriebenen Biotin-Erniedrigung unter Antiepileptika soll im dritten Teil berichtet werden (Krause K.-H., Therapiewoche, im Druck).

Methodik und Patienten

Es wurden 610 Patienten (358 Männer und 252 Frauen) der Heidelberger Anfallambulanz im Alter von 20 bis 40 Jahren untersucht, die seit mindestens 1/2 Jahr eine antiepileptische Medikation erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits mehr als 5 verschiedene Antiepileptika eingenommen hatten oder bei denen die Medikation im letzten halben Jahr vor der Untersuchung umgesetzt worden war. Die Blutabnahme erfolgte in nüchternem Zustand.

Anfalls- und Medikamentenanamnese

Bei sämtlichen Patienten wurde die Art der Epilepsie — idiosynthetisch oder symptomatisch — erfaßt. Für jedes Medikament, das vom betreffenden Patienten eingenommen worden war, wurden Behandlungsdauer sowie durchschnittliche Tagesdosis erfaßt. Die Gesamtmenge der bisher eingenommenen Antiepileptika sowie die durchschnittliche Tagesdosis aller Antiepileptika wurden ausgedrückt in Äquivalenzeinheiten; hierbei entsprechen einer Äquivalenzeinheit 50 mg Phenytoin, 30 mg Phenobarbital, 125 mg Primidon, 50 mg CHP-Phenobarbital, 200 mg Carbamazepin, 50 mg Mephentytoin, 250 mg Ethosuximid, 300



Dr. K.-H. Krause, München

mg Valproat, 2 mg Clonazepam, 300 mg Mesuximid, 100 mg Sulthiam oder 250 mg Trimethadion.

Eine Medikation mit einem B-Vitamin-Präparat innerhalb der letzten Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt wurde festgehalten.

Analytik der Vitamine B₁, B₂ und B₆

Der Vitamin B₁-Status wurde bestimmt durch die Messung der Transketolase-Aktivität (ETK) in den Erythrozyten mit (ETK₊) und ohne (ETK₀) Beigabe von Thiamin-Pyrophosphat unter standardisierten

Bedingungen in einer Modifikation der Methoden von Schouten et al. [66] und Dreyfuss [21] unter Bildung des Quotienten α_{ETK} aus ETK₊ und ETK₀. Vitamin B₂ in den Erythrozyten wurde entsprechend anhand der Glutathion-Reduktase-Aktivität mit und ohne Beigabe von Flavin-Adenin-Dinukleotid ($\alpha_{EGR} = EGR_+/EGR_0$) gemessen [24]. Vitamin B₆ in den Erythrozyten wurde einmal bestimmt als Pyridoxal-5-phosphat-Spiegel durch Messung der Decarboxylierungsrate von mit Carbonyl-¹⁴C versetztem Tyrosin [79]. Außerdem wurde α_{EGOT} als Quotient der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität mit und ohne Zugabe von Pyridoxal-5-phosphat gemessen [80].

Weitere Laborparameter

Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Hämoglobin, mittlerer Hb-Gehalt des Einzelerythrozyten, mittlere Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten sowie das mittlere Einzelzellvolumen der Erythrozyten wurden automatisch im Coulter-Counter (Coulter-Electronics, Harpenden, Herts) bestimmt. Die Werte für Triglyceride und Cholesterol wurden gemäß dem Verfahren der Lipid Research Clinics (1974) bestimmt, die der Phospholipide nach Veraschung mit Trichloressigsäure-Präzipitaten nach der Methode von Boehringer (Zöllner und Eberhagen 1965). Die Fraktionierung der Serum-

Tabelle 1 Vitamin-Spiegel bei Anfallskranken (M = Männer, F = Frauen) und Kontrollpersonen im statistischen Vergleich (p-Werte jeweils für den Wilcoxon-Test angegeben)

Vitamine		Epileptiker			Kontrollkollektiv			Wilcoxon-Test p
		n	\bar{X}	s.d.	n	\bar{X}	s.d.	
α_{ETK}	M	324	1,11	0,07	636	1,12	0,073	0,0073
	F	245	1,12	0,08	744	1,13	0,087	0,1433
α_{EGR}	M	350	1,15	0,15	640	1,11	0,11	0,0001*
	F	249	1,18	0,17	749	1,01	0,07	0,0001*
α_{EGOT}	M	350	1,82	0,24	636	1,76	0,20	0,0001*
	F	249	1,81	0,24	748	1,81	0,25	0,4891
Pyridoxal-5-phosphat (µg/l)	M	347	4,05	6,76	640	5,67	6,06	0,0001*
	F	246	4,52	10,35	746	3,35	2,96	0,0126

* signifikant nach der Bonferroni-Holm-Methode zum Niveau $\alpha = 0,05$

Tabelle 2 Vitamin-Werte bei männlichen und weiblichen Anfallskranken mit idiopathischer und symptomatischer Epilepsie

Vitamine	Männer							Frauen						
	idiopathische Epilepsie			symptomatische Epilepsie			Wilcoxon-Test p	idiopathische Epilepsie			symptomatische Epilepsie			Wilcoxon-Test p
	n	\bar{X}	s.d.	n	\bar{X}	s.d.		n	\bar{X}	s.d.	n	\bar{X}	s.d.	
ETK ₀	185	67,48	14,46	149	65,54	13,56	0,1087	144	65,04	13,12	96	60,21	13,82	0,0048**
α ETK	185	1,10	0,06	149	1,12	0,07	0,0723	144	1,122	0,078	96	1,12	0,075	0,9712
α EGR	187	1,12	0,12	154	1,18	0,16	0,0001*	146	1,16	0,13	99	1,21	0,208	0,0179
EGOT ₀	185	302,36	71,84	152	300,30	68,16	0,8056	145	280,48	56,19	97	290,66	60,40	0,2393
α EGOT	185	1,83	0,24	152	1,83	0,22	0,4916	145	1,85	0,22	97	1,79	0,22	0,0688
Pyridoxal-5-phosphat (μ g/l)	184	3,42	1,50	150	3,49	1,99	0,4067	143	3,13	0,97	96	3,36	1,39	0,3663

* signifikant nach der Bonferroni-Holm-Methode zum Niveau $\alpha = 0,05$, **desgl. zum Niveau $\alpha = 0,10$

lipoproteine wurde durchgeführt mit Hilfe der Ultrazentrifugierung (Lipid Research Clinics 1974). Apolipoprotein A₁, A₂ und B wurden mittels immunonephelometrischer Quantifizierung gemessen [28], ebenso die Immunglobuline A, G und M.

Die Vitamin A-Konzentration im Plasma wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie gemessen, ebenso die Vitamin E- und Beta-Carotin-Spiegel [78, 79].

Vitamin C wurde fluorometrisch gemessen [13]. 25-Hydroxycholecalciferol wurde mittels Radioassay in einer Modifikation der von Belsey et al. [4] beschriebenen Methode bestimmt, wobei die 25-OH-Cholecalciferol-Standards statt in Äthanol in Vitamin D-Mangel-Serum gelöst wurden [12].

Klinische Befunde

Zur Erfassung cerebellärer Störungen wurden Gangsicherheit, Romberg'scher Versuch, Finger-Nase-Versuch, Diadochokinese, Blickrichtungsnystagmus und Sprachmodulation beurteilt. Die Patienten wurden hinsichtlich des Vorliegens von Gingivahyperplasie, Akne, Dermatitis und Dupuytren'scher Kontraktur untersucht.

Neurophysiologische Befunderhebung

Mit einem DISA-System 1500 wurde die motorische Leitgeschwin-

digkeit des N.medianus rechts am Unterarm gemessen. Die Ableitung des Muskelantwortpotentials erfolgte dabei mit Oberflächenelektroden über dem Thenar. Die sensible Leitgeschwindigkeit des N.medianus rechts am Unterarm wurde in antidromer Technik mit Hilfe von Ringelektroden am Mittelfinger bestimmt. Die motorische Leitgeschwindigkeit des N.peroneus rechts wurde im Unterschenkelbereich mittels Oberflächenelektroden über dem M.extensor digitorum brevis und durch Stimulation am Fußrücken und unmittelbar distal vom Fibulaköpfchen ermittelt. Sämtliche Leitgeschwindigkeitsmessungen er-

folgten bei konstanter Hauttemperatur von 34° C unter Einsatz einer DISA-Hauttemperaturregeleinheit.

Testpsychologische Untersuchung

Zur Erfassung der Konzentrationsfähigkeit wurde der d₂-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach Brickenkamp durchgeführt; ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren cerebralen Schäden wie Hemiparese, Psychosyndrom und Demenz sowie Epileptiker mit erheblichen Sehstörungen. Als Ergebnis wurde jeweils die Gesamtzahl der bearbeiteten Symbole sowie die Gesamtzahl abzüglich der Fehler erfasst.

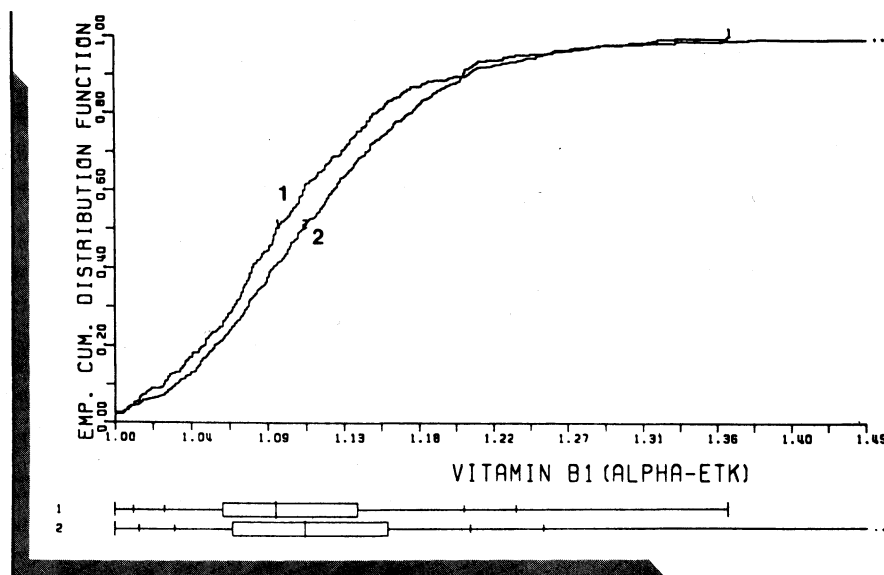


Abbildung 1 Empirische Verteilungsfunktion für α_{ETK} bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Vergleichskollektiv und Statistik

Für die Vitaminwerte diente die gleichaltrige Normalpopulation der „Heidelberg-Studie“ [3] als Kontrollkollektiv.

Der Vergleich der Vitamin-Werte zwischen Epileptiker- und Kontrollkollektiv erfolgte getrennt nach Geschlechtern.

Bei den Epileptikern wurden für diesen Vergleich alle Patienten berücksichtigt, also auch diejenigen, die zusätzlich zu den Antiepileptika Vitaminpräparate einnahmen, weil davon ausgegangen wurde, daß auch in den Kontrollpopulationen Personen enthalten sind, die Vitaminpräparate einnehmen. Für die Berechnung möglicher Beziehungen zwi-

schen Vitamin-Status und Medikamentendaten, anderen blutchemischen Parametern sowie den Nebenwirkungen der Antiepileptika wurden alle Patienten ausgeschlossen, die ein entsprechendes Vitaminpräparat innerhalb der letzten Woche vor dem Untersuchungstermin eingenommen hatten.

Angewendet wurde für die Beurteilung von Beziehungen zwischen Vitamin-Werten und Tagesdosis bzw. Gesamtdosis der Antiepileptika sowie Dauer der Therapie das Verfahren der linearen Regression, ebenso für die Einschätzung von Beziehungen der Vitamine untereinander. Unterschiede zwischen den Vitamin-Spiegeln bei den monotherapierten Patienten wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test erfaßt. Mögliche Beziehungen zwischen Vitaminen und Nervenleitgeschwindigkeiten, Ergebnissen im Aufmerksamkeitsbelastungstest und Lipid- und Immunglobulin-Werten wurden mit dem Verfahren der linearen Regression ermittelt.

Bei Überprüfung der Beziehungen zu den Nervenleitgeschwindigkeiten wurden die Patienten mit möglichen bekannten Ursachen einer Polyneuropathie wie Diabetes mellitus oder Alkoholabusus vom Vergleich ausgeschlossen. Bei den Patientengruppen mit bzw. ohne cerebelläre Störungen, Gingivahyperplasie, Akne und Dermatitis wurden diejenigen Vitamine, die sich übereinstimmend bei beiden Geschlechtern unterschieden, mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen. Beim Vergleich der Vitamin-Werte von Epileptikern und Kontrollpersonen, der Vitaminkonzentration bei idiopathischer und symptomatischer Epilepsie sowie bei den Monotherapien wurde zur Beurteilung der Wertigkeit der Unterschiede zusätzlich die Bonferroni-Holm-Methode angewandt [71].

Ergebnisse

Die Beziehungen der Vitamine untereinander werden im zweiten Teil der Arbeit dargestellt.

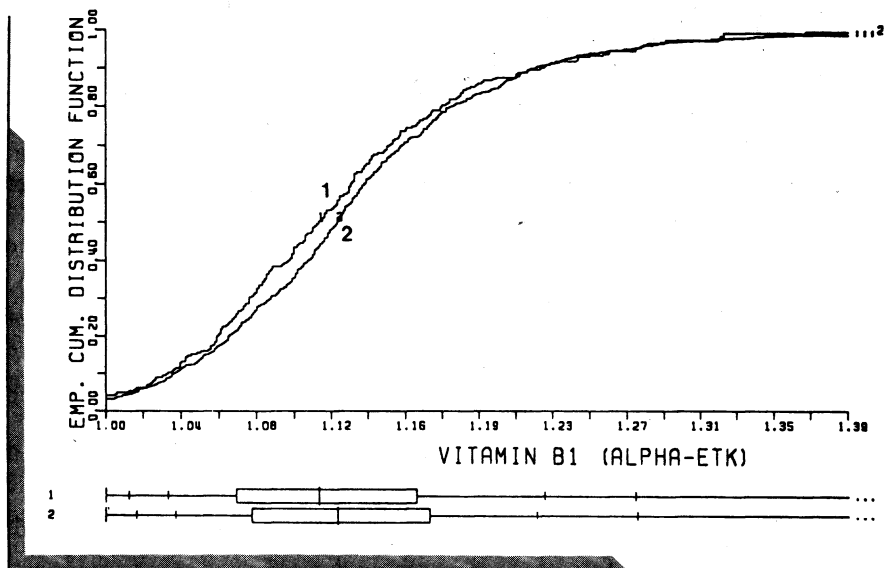


Abbildung 2 Empirische Verteilungsfunktion für α_{ETK} bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

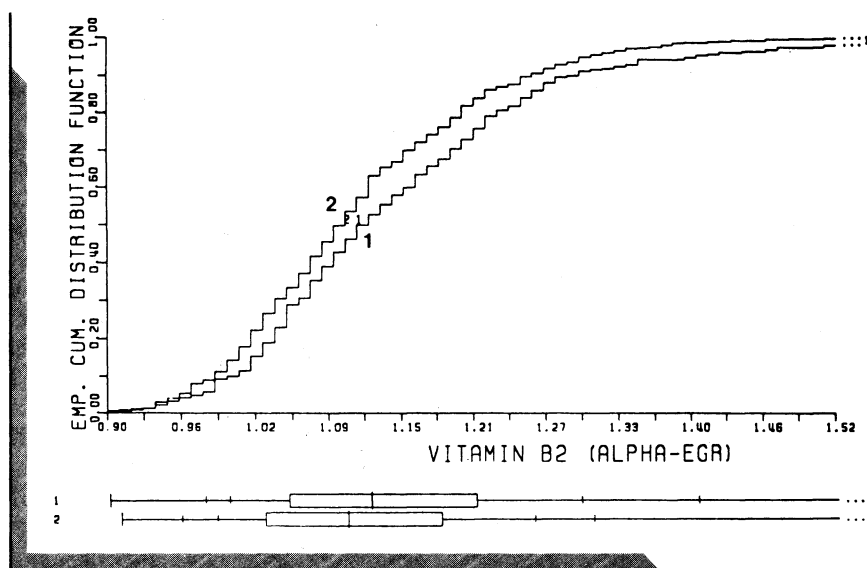


Abbildung 3 Empirische Verteilungsfunktion für α_{EGR} bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Status der Vitamine B₁, B₂ und B₆ bei Epileptikern und Kontrollpersonen

Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Vitamine bei Epileptikern und Kontrollkollektiv sind zusammen mit den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Tabelle 1 aufgeführt. Die auffallend hohe Standardabweichung für Pyridoxal-5-phosphat bei den Frauen des Epileptikerkollektivs reduziert sich drastisch, wenn die 7 Patientinnen, die Vitamin B-Präparate einnahmen und die teilweise Blutspiegelhöhen von über 100 µg/l erreichten, ausgeschlossen werden: $\bar{x} \pm s.d.$ beträgt für die verbliebenen 239 Epileptikerinnen $3,22 \pm 1,16$ µg/l; ein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ist dann nicht mehr nachzuweisen. Die Häufigkeitsverteilungskurven der einzelnen B-Vitamine bei beiden Geschlechtern sind den Abbildungen 1–8 zu entnehmen.

Vitamine B₁, B₂ und B₆ bei idiopathischer und symptomatischer Epilepsie

Die Vitamin-Werte der Patienten mit symptomatischer und idiopathischer Epilepsie im Vergleich sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Vitamine B₁, B₂ und B₆ und antiepileptische Medikation

Die Korrelationskoeffizienten und entsprechenden P-Werte für Vitamin-Spiegel und Therapiedauer,

Tabelle 3 Korrelationen zwischen Medikamenteneinnahme ($AE_{Ges/d}$ = durchschnittliche Tagesdosis aller eingenommenen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten/d, $AE_{Enz/d}$ = durchschnittliche Tagesdosis allein der enzyminduzierenden Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten/d, AE_{GES} = Gesamtmenge aller eingenommenen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten, AE_{Enz} = Gesamtmenge allein der enzyminduzierenden Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten, Dauer = Dauer der medikamentösen Behandlung, ▽ negative Korrelation mit $0,01 < p < 0,05$; ▼ negative Korrelation mit $p < 0,01$; △ positive Korrelation mit $0,01 < p < 0,05$; ▲ positive Korrelation mit $p < 0,01$)

Vitamin	$AE_{Ges/d}$		$AE_{Enz/d}$		AE_{GES}		AE_{Enz}		Dauer	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
ETK ₀	▽		▼							
αETK	△	△								
αEGR		▲		▲						
EGOT ₀										
αEGOT										
P-5-P	▽				▼				▼	

insgesamt zugeführter Antiepileptika-Menge sowie durchschnittlicher Tagesdosis sind in Tabelle 3 wiedergegeben, zusätzlich sind die Werte für Gesamtmenge sowie Tagesdosis allein der Antiepileptika mit bekannter hepatischer Enzyminduktion (Phenytoin, Mesantoin, Phenobarbital, CHP-Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin) aufgeführt. Die Resultate der Vitaminbestimmungen bei den Anfallskranken, die seit mindestens einem halben Jahr monotherapiert waren, sind in Tabelle 4 zusammen mit den statistischen Ergebnissen wiedergegeben; berücksichtigt wurden hier lediglich die 4 Antiepileptika Phenytoin, Primidon, Carbamazepin und Valproat, für die sich hinreichend große Gruppen fanden. Statistisch auch nach der Bonferroni-

Holm-Methode[71] gesicherte Unterschiede bestanden für ETK₀, αETK, αEGR und Pyridoxal-5-phosphat.

Vitamine B₁, B₂ und B₆ und weitere laborchemische Parameter bei Epileptikern

Blutbild: Bei den Männern fand sich eine negative Korrelation zwischen αEGR und Erythrozytenzahl ($r = -0,1996$, $p = 0,0003$). Der Hb-Gehalt korrelierte bei den Männern negativ mit αEGR ($r = -0,13703$, $p = 0,0134$); bei den Frauen fand sich keine entsprechende Beziehung.

Ebenfalls nur bei den Männern bestand eine negative Korrelation zwischen mittlerem Einzelvolumen der Erythrozyten und αEGOT ($r = -0,12578$, $p = 0,0247$).

Tabelle 4 Konzentrationen der B-Vitamine bei Patienten unter Monotherapie mit p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests und den Unterschieden nach Duncan zum Niveau $\alpha = 0,05$

Vitamin	Phenytoin (1)			Primidon (2)			Carbamazepin (3)			Valproat (4)			p	Unterschiede
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD		
ETK ₀	55	66,0	18,5	85	62,0	11,0	56	65,8	13,4	37	81,6	17,1	<0,01	1–4 2–4 3–4
αETK	55	1,11	0,07	85	1,13	0,08	56	1,10	0,07	37	1,08	0,05	<0,01	1–4 2–4
αEGR	56	1,16	0,22	85	1,16	0,11	57	1,18	0,14	38	1,08	0,10	<0,01	1–4 2–4 3–4
EGOT ₀	54	296	68,2	84	294	64,7	57	302	67,1	38	333	71,8	<0,01	1–4 2–4 3–4
αEGOT	54	1,88	0,24	84	1,81	0,23	57	1,76	0,20	38	1,77	0,24	n.s.	1–3 1–4
P-5-P	54	3,06	1,06	83	3,42	1,28	57	3,54	1,54	38	4,56	2,10	<0,01	1–4 2–4 3–4

Tabelle 5 Korrelationen zwischen Vitaminen und Lipiden (TG = Triglyceride, PL = Phospholipide, Chol = Cholesterol, Apo = Apolipoprotein, ∇ negative Korrelation mit $0,01 < p < 0,05$; \blacktriangledown negative Korrelation mit $p < 0,01$; Δ positive Korrelation mit $0,01 < p < 0,05$; \blacktriangle positive Korrelation mit $p < 0,01$)

Vitamin	TG		PL		Chol		Apo B		Apo A ₁		Apo A ₂		LDL-Chol		HDL-Chol	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ETK ₀												Δ		∇		
α ETK						\blacktriangledown					∇					
α EGR											∇					
EGOT ₀	\blacktriangle	\blacktriangle	\blacktriangle		\blacktriangle				Δ	\blacktriangle						∇
α EGOT	∇		\blacktriangledown	∇	\blacktriangledown				\blacktriangledown	\blacktriangledown	\blacktriangledown					
P-5-P			\blacktriangle		Δ		\blacktriangle		\blacktriangle			Δ				

Der mittlere Hämoglobin-Gehalt des Einzelerythrozyten wies bei den Männern schwach positive Korrelationen mit ETK₀ ($r = 0,11479$, $p = 0,0414$) und α EGR ($r = 0,13901$, $p = 0,0124$) auf; bei den Frauen lagen keine Beziehungen zu einem der untersuchten Vitamine vor. Die mittlere Hämoglobin-Konzentration in den Erythrozyten zeigte bei den Männern eine positive Beziehung zum EGOT₀-Spiegel ($r = 0,20856$, $p = 0,0005$) und Pyridoxal-5-phosphat ($r = 0,23604$, $p = 0,0001$).

Das Frauenkollektiv ließ schwache positive Beziehungen zwischen MCHC und α EGOT ($r = 0,1344$, $p = 0,0479$) erkennen. Die Leukozy-

tenzahl korrelierte bei beiden Geschlechtern nicht mit einem der B-Vitamine.

Immunglobuline: Korrelationen zwischen den Immunglobulinen und den Vitamin-Spiegeln mit einem P-Wert unter 0,01 fanden sich nur bei den Männern unseres Kollektivs; dabei bestanden für IgA positive Korrelationen mit EGOT₀ ($r = 0,19047$, $p = 0,0016$) sowie eine negative mit α EGOT ($r = -0,20342$, $p = 0,0007$) und für IgM positive mit EGOT₀ ($r = 0,17425$, $p = 0,0044$) sowie negative mit α EGR ($r = -0,18400$, $p = 0,0025$) und α EGOT ($r = -0,19422$, $p = 0,0015$).

Lipide: Die Beziehungen zwischen Lipid- und Vitamin-Werten sind für beide Geschlechter Tabelle 5 zu entnehmen.

Vitamine B₁, B₂ und B₆ und neurographische Parameter

Zwischen den Vitaminen B₁, B₂ und B₆ und den motorischen Leitungsgeschwindigkeiten des N.medianus und N.peroneus sowie der sensiblen des N.medianus fand sich keine Beziehung mit einem $p < 0,05$.

Vitamine B₁, B₂ und B₆ und Aufmerksamkeitsbelastungstest

Es bestanden nur bei den weiblichen Anfallskranken Korrelationen mit den Ergebnissen des d₂-Tests (Gesamtzahl = GZ, Gesamtzahl minus Fehler = GZ-F), und zwar negative mit α EGR ($r = -0,23289$, $p = 0,0008$ für GZ, $r = -0,27286$, $p = 0,0001$ für GZ-F) und α EGOT ($r = -0,14021$, $p = 0,0471$ für GZ).

Vitamine B₁, B₂ und B₆ und klinische Auffälligkeiten

Zerebelläre Störung: Beim Vergleich der Konzentrationen von Vitamin B₁, B₂ und B₆ bei männlichen und weiblichen Anfallskranken mit und ohne zerebelläre Störungen war bei beiden Geschlechtern die Versorgungslage jeweils bei den betroffenen Patienten übereinstimmend schlechter für Pyridoxal-5-phosphat, ohne daß sich der Unterschied statistisch sichern ließ.

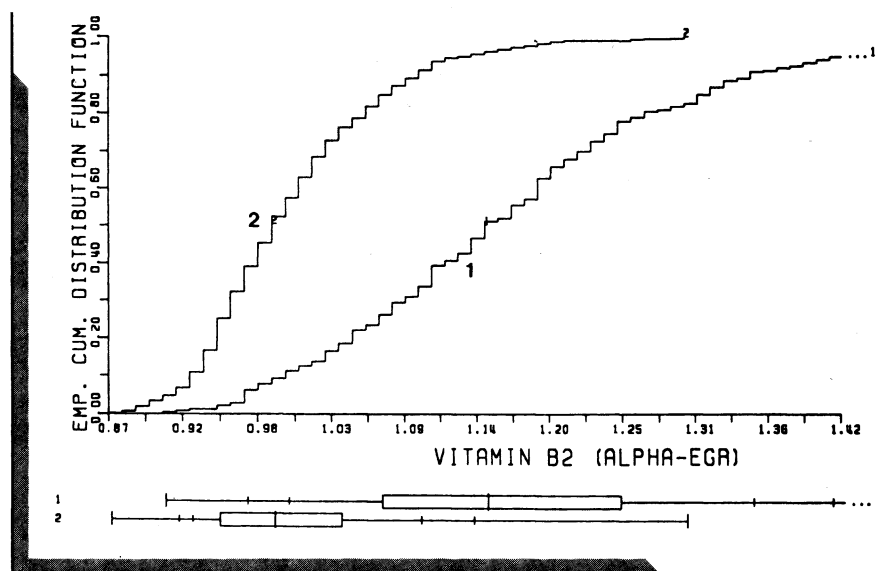


Abbildung 4 Empirische Verteilungsfunktion für α EGR bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Erkrankungen von Haut und Bindegewebe: Bei Patienten mit und ohne Dupuytrenscher Kontraktur fanden sich keine übereinstimmenden Abweichungen im Status von Vitamin B₁, B₂ und B₆. Vitamin B₂ lag übereinstimmend niedriger bei der Dermatitis (statistisch nicht signifikant) und bei der Gingivahyperplasie ($p = 0,0412$).

Diskussion

Die Beziehungen der Vitamine B₁, B₂ und B₆ zu den übrigen in der vorliegenden Studie bestimmten Vitaminen sowie zur Art der Epilepsie sollen im zweiten Teil der Arbeit zusammenfassend dargestellt werden.

Vitamin B₁

In der Literatur sind keine durch Antiepileptika hervorgerufenen Störungen im Stoffwechsel des Thiamins beschrieben. Entsprechend fanden sich zunächst auch zwischen den von uns untersuchten Anfallskranken und den Normalpersonen der Heidelberg-Studie keine nennenswerten Unterschiede beim Quotienten α_{ETK} . Nimmt man eine hohe Risikorate einer Vitamin B₁-Defizienz bei Werten über 1,25 und eine mäßige bei Werten von 1,16 bis 1,25 an, wiesen übereinstimmend etwa 25% der Probanden beider Kollektive ein mäßiges oder hohes Risiko auf (s. Abb. 1, 2). Welche Faktoren in der Normalbevölkerung für diese erstaunlich hohe Risikorate verantwortlich sind, ist unklar. Bei den Probanden der Heidelberg-Studie stieg das Risiko mit dem Ausmaß des Rauchens und bei den Männern mit der täglichen Alkoholfuhr [3]; sowohl Nikotin- als auch Alkoholkonsum lag bei den von uns untersuchten Anfallskranken sehr deutlich unter dem der Normalpersonen der Heidelberg-Studie [38]. Die Ergebnisse unserer Studie weisen darauf hin, daß möglicherweise doch ein Zusammenhang zwischen Vitamin B₁-Status und Antiepileptika-Einnahme besteht. Erstes Indiz hierfür ist die — wenn

auch schwache — positive Beziehung zwischen durchschnittlicher täglicher Antiepileptika-Dosis und α_{ETK} bei beiden Geschlechtern; bei den Männern korrelierte zusätzlich ETK_0 negativ mit der täglichen Medikamenten-Dosis, noch deutlicher wurde diese Beziehung bei der Betrachtung der Tagesdosis der enzyminduzierenden Antiepileptika allein. Dieser Befund leitet über zum zweiten Indiz, nämlich den Unterschie-

den bei den monotherapierten Patienten: Hier zeigte sich vor allem beim ETK_0 eine deutliche Differenz zwischen den mit enzyminduzierenden Antiepileptika (Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) behandelten Anfallskranken und den mit Valproat behandelten, wobei die letzteren erheblich bessere Werte aufwiesen. Entsprechende Unterschiede fanden sich auch beim Vergleich der α_{ETK} -Werte bei den vier Gruppen mit

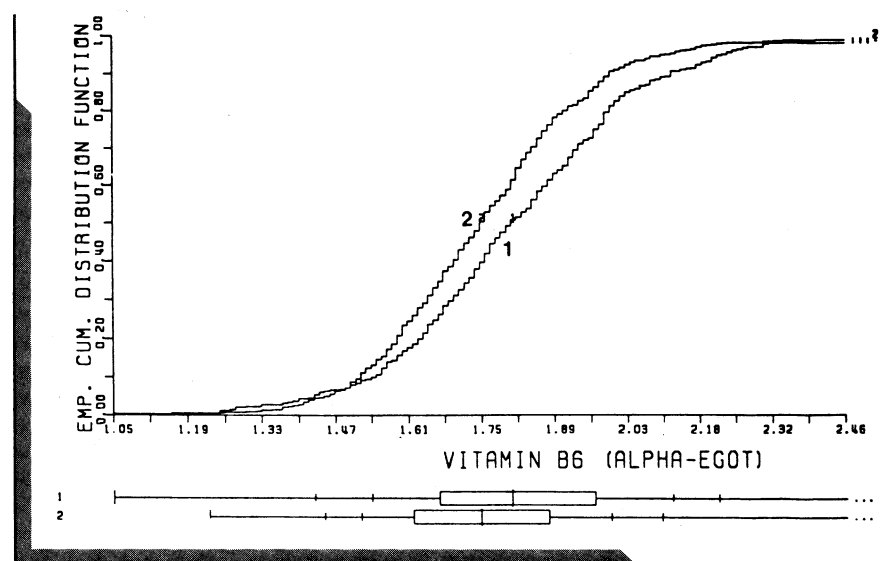


Abbildung 5 Empirische Verteilungsfunktion für α_{EGOT} bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

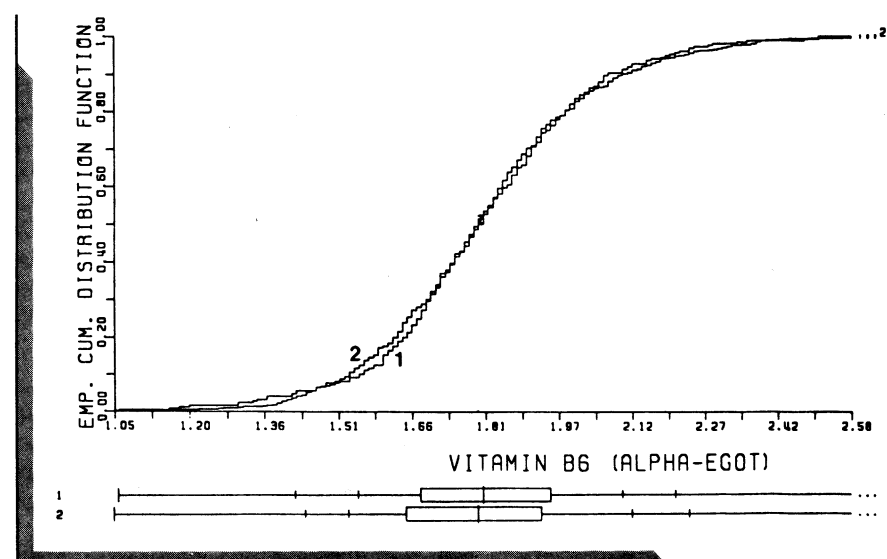


Abbildung 6 Empirische Verteilungsfunktion für α_{EGOT} bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

Monotherapie. Kein einziger der mit Valproat behandelten Patienten wies ein hohes Risiko einer Vitamin B₁-Defizienz (α_{ETK} über 1,25) auf. Wir können aus diesem Befund zunächst folgern, daß eine hochdosierte Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika einen negativen Einfluß auf den Vitamin B₁-Status zu haben scheint. Über den Mechanismus kann nur spekuliert werden. So wäre etwa ein Einfluß der

antiepileptika-bedingten Enzyminduktion in der Leber auf den Abbau des Vitamins denkbar. Ein Zusammenhang zwischen Lipid- und Vitamin B₁-Werten fand sich bis auf eine mäßige negative Korrelation zwischen α_{ETK} und Apolipoprotein A₁ nicht, ebenso wenig bestanden Beziehungen zu den Immunglobulinen, den Nervenleitgeschwindigkeiten sowie den Resultaten des Aufmerksamkeitsbelastungstests. Die letzteren

Befunde sind besonders bemerkenswert unter dem Aspekt, daß gerade Polyneuropathien und Konzentrationsschwäche bekannte Symptome eines Thiamin-Mangels sind. Zwischen Blutbild und Vitamin B₁-Status bestand kein nennenswerter Zusammenhang, wenn man von der sehr schwachen positiven Korrelation zwischen MCHC und ETK₀ bei den Männern unseres Kollektivs absieht. Sichere Unterschiede im Vitamin B₁-Status zwischen den Patienten mit und ohne cerebelläre Störungen fanden sich nicht, ebenso waren keine nennenswerten Differenzen zwischen den Patienten mit Auffälligkeiten an Haut, Bindegewebe und Gingiva zu konstatieren, so daß diesem Vitamin keine Rolle bei der Verursachung entsprechender Nebenwirkungen zuzukommen scheint.

Vitamin B₂

Während aus der Literatur keine Hinweise auf eine Verschlechterung des Vitamin B₂-Status unter Antiepileptika bekannt sind, fanden wir bei unseren Epileptikern — vor allem bei den Frauen — eine deutliche Erhöhung von α_{EGR} im Vergleich zum Normalkollektiv. Werte von über 1,19, die ein erhöhtes Risiko eines Riboflavin-Mangels anzeigen, boten etwa 40% der weiblichen und 30% der männlichen Anfallskranken (s. Abb. 3, 4); die weiblichen Probanden der Heidelberg-Studie wiesen dagegen kein, die männlichen ein deutlich niedrigeres entsprechendes Risiko auf. Während die männlichen Epileptiker keine Beziehung zwischen α_{EGR} und Antiepileptika-Medikation zeigten, bestand für die weiblichen Anfallskranken eine positive Korrelation zur durchschnittlichen Antiepileptika-Tagesdosis, die noch etwas deutlicher wurde, wenn man nur die enzyminduzierenden Antiepileptika betrachtete.

Für einen Einfluß der Medikation spricht — wie beim Thiamin — der Unterschied bei den vier Epileptiker-Gruppen unter Monotherapie; auch hier lagen die Werte für die mit Valproat monotherapierten deutlich

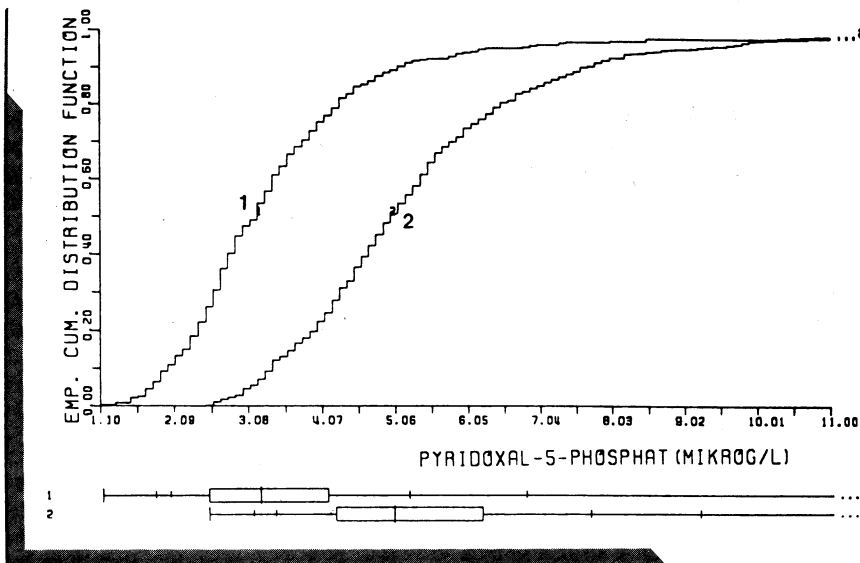


Abbildung 7 Empirische Verteilungsfunktion für Pyridoxal-5-phosphat in den Erythrozyten bei männlichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

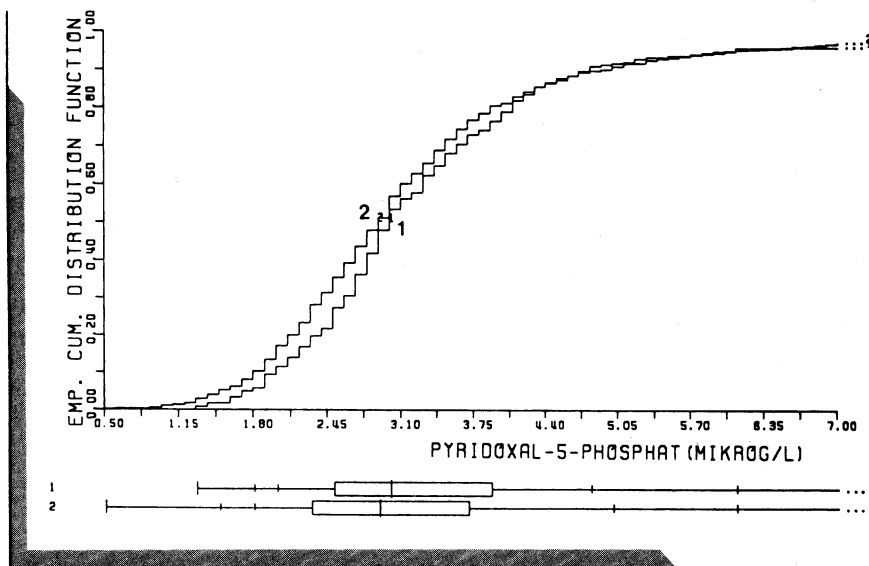


Abbildung 8 Empirische Verteilungsfunktion für Pyridoxal-5-phosphat in den Erythrozyten bei weiblichen Anfallskranken (1) und Kontrollpersonen (2)

niedriger als für die mit anderen Antiepileptika behandelten Patienten und zeigten somit ein niedriges Risiko einer Riboflavin-Defizienz bei den nur mit Valproat behandelten Epileptikern. Bei den Männern unseres Kollektivs war Riboflavin neben Vitamin C das einzige Vitamin, das eine — allerdings schwache — Beziehung zum HDL-Cholesterol aufwies, während die übrigen Lipide keine Verbindung mit dem Vitamin B₂-Status erkennen ließen; ob hier möglicherweise ein Zusammenhang mit der unter antiepileptischer Medikation beobachteten Erhöhung des HDL-Cholesterols vorliegt [5], sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Weiterhin war Riboflavin neben Vitamin B₆ und Biotin das einzige Vitamin, das eine mögliche Verbindung zum Immunsystem aufwies, und zwar in Form einer negativen Korrelation von α_{EGR} mit den IgM-Werten bei den Männern.

Die Literatur über das Verhalten des IgM unter antiepileptischer Therapie ist kontrovers; Berichten über eine Erhöhung unter Antiepileptika [2, 70, 81] stehen andere über erniedrigte oder normale Werte gegenüber [1, 22]. Immerhin zeigt sich hier eine interessante mögliche Beziehung, der nachgegangen werden sollte. Die Nervenleitgeschwindigkeiten wiesen keinen Zusammenhang mit dem Vitamin B₂-Status auf, wohl aber die Ergebnisse des Aufmerksamkeits-Belastungstests bei den Frauen, die negativ mit α_{EGR} korrelierten. Frühere eigene Untersuchungen [41] hatten ergeben, daß die Ergebnisse des d₂-Testes mit den Medikamentendaten korrelieren, wie es ja auch für α_{EGR} bei den Frauen der Fall war. Möglicherweise ist die Beziehung zwischen α_{EGR} und d₂-Test somit Ausdruck dieser gemeinsamen Korrelation mit der Medikation und stellt keinen kausalen Zusammenhang dar; man muß sich dann aber fragen, warum andere Vitamine, für die hinsichtlich ihrer Beziehung zur Medikation ähnliches gilt — etwa Thiamin — nicht entsprechend mit den Werten der Konzentrationsprüfung korrelieren.

Bei den Männern unseres Kollektivs bestanden Hinweise auf Beziehungen zwischen Riboflavin-Status und rotem Blutbild, die sich in negativen Korrelationen zwischen α_{EGR} und Erythrozytenzahl und Hämoglobin äußerten, sowie in einer positiven zwischen α_{EGR} und MCH; diese Befunde weisen auf die schon länger postulierte mögliche Funktion des Vitamin B₂ für die Erythropoese hin mit der Folge einer Anämie bei Riboflavin-Mangel [45]. Einen nennenswerten Einfluß auf die cerebellären Störungen unter Antiepileptika scheint Vitamin B₂ nicht zu besitzen. Möglich wäre ein solcher Einfluß aber auf die Manifestation von Dermatitiden und Gingivahyperplasien. Dies ist interessant unter dem Aspekt, daß bei Vitamin B₂-Mangel entzündliche Hauterkrankungen bekannt sind; nach den Ergebnissen unserer Studie scheinen künftige kontrollierte Therapiestudien bei betroffenen Epileptikern von Interesse. Zwischen Akne bzw. Dupuytrenscher Kontraktur und Vitamin B₂-Status bestanden dagegen keine sicheren Zusammenhänge.

Vitamin B₆

Verschlechterungen des Vitamin B₆-Status unter Einnahme von Antiepileptika sind mehrfach beschrieben [11, 19, 48, 57]. Wir fanden diese Befunde bei unserem Männerkollektiv bestätigt, das für α_{EGOT} höhere und für Pyridoxal-5-phosphat niedrigere Werte aufwies als die männlichen Probanden der Heidelberg-Studie. Negative Beziehungen fanden sich bei den Männern zwischen Pyridoxal-5-phosphat und der durchschnittlichen Tagesdosis der Antiepileptika, der insgesamt eingenommenen Antiepileptika-Menge sowie der Therapiedauer-Befunde, die für eine Beeinflussung des Vitamin B₆-Status durch die antiepileptische Medikation sprechen. Darauf weisen auch die bei den monotherapierten Patienten gemessenen Vitamin-Spiegel hin: Sowohl EGOT₀ als auch Pyridoxal-5-phosphat lagen bei den nur mit Valproat behandelten

Anfallskranken jeweils deutlich höher als bei den mit Phenytoin, Primidon oder Carbamazepin monotherapierten.

Von Interesse ist, daß für α_{EGOT} kein entsprechender Unterschied gefunden wurde und daß α_{EGOT} ja im Gegensatz zum Pyridoxal-5-phosphat auch nicht mit den Medikamentenparametern korrelierte.

In diesem Zusammenhang erscheint von Belang, daß, wie eigene frühere Berechnungen ergeben hatten [43], Pyridoxal-5-phosphat deutlich besser mit EGOT₀ als mit α_{EGOT} korrelierte und daß die Beziehung zwischen EGOT₀ und α_{EGOT} schlechter war als die zwischen EGOT₀ und Pyridoxal-5-phosphat. Eine mögliche Erklärung wäre, daß eine langdauernde Vitamin B₆-Defizienz zu erniedrigten Apoenzymspiegeln führt, ein Mechanismus, wie er ja auch für Alkoholiker postuliert wurde [9]. In diesem Fall würde bei Stimulation mit Pyridoxal-5-phosphat ein niedriger α_{EGOT} -Wert resultieren, der fälschlicherweise als Zeichen einer guten Versorgung mit Vitamin B₆ gedeutet würde. Sollte bei unseren Epileptikern ein solcher Effekt vorliegen, wäre klar, warum α_{EGOT} keine Beziehungen zu den Medikamentendaten aufwies.

Nach den eindeutigen Verhältnissen bei den männlichen Epileptikern überrascht es, daß die Frauen unseres Kollektivs im Vergleich zu denen der Heidelberg-Studie keine Vitamin B₆-Defizienz zeigten; α_{EGOT} war exakt gleich, beim Pyridoxal-phosphat wiesen unsere Frauen sogar einen höheren Mittelwert auf; wie bei der Darstellung der Ergebnisse bereits ausgeführt, ist dies jedoch durch die extrem hohen Pyridoxal-phosphat-Werte bei 7 Epileptikerinnen bedingt, die zusätzlich zu ihrer antiepileptischen Medikation Vitamin B₆-Präparate einnahmen. Insgesamt ist also davon auszugehen, daß die Vitamin B₆-Werte der beiden Frauenkollektive sich nicht unterscheiden; dies bestätigt sich, wenn man die Risikofaktoren für eine Vitamin B₆-Defizienz betrachtet (Pyridoxal-5-phosphat $\leq 3 \mu\text{g/l}$): Beide Frauenkollektive

tive wiesen übereinstimmend zu etwa 50% eine entsprechende Gefährdung auf (Abb. 8), ebenso wie die männlichen Epileptiker, während die männlichen Probanden der Heidelberg-Studie deutlich unter 10% blieben (Abb. 7). Möglicherweise ist die Einnahme von Ovulationshemmern (über 50% der Frauen der Heidelberg-Studie) eine Mitursache für die Verschlechterung des Vitamin B₆-Status dieser Frauen im Vergleich zu den Männern; entsprechende Befunde sind bekannt [26, 58]. Die Frauen unseres Kollektivs nahmen dagegen Ovulationshemmer nur in einem sehr kleinen Prozentsatz (unter 3%), da wegen der Unsicherheit dieser Methode bei gleichzeitiger Einnahme von Antikonvulsiva von ärztlicher Seite zu anderen kontrazeptiven Maßnahmen geraten worden war.

Für die hohe Risikorate einer Vitamin B₆-Defizienz bei den Epileptikerinnen ist demnach keinesfalls eine Einnahme von Ovulationshemmern verantwortlich zu machen, sondern eher die Antiepileptika-Einnahme, auch wenn sich keine Beziehungen zu den Parametern der Medikamenten-Einnahme wie bei den Männern fanden.

Bei den männlichen Anfalls-kranken bestanden deutliche, bei den weiblichen diskrete Beziehungen zum Lipidstatus, und zwar in dem Sinne, daß eine bessere Vitamin B₆-Versorgung mit höheren Lipidwerten einherging, wobei sämtliche bestimmten Lipidparameter mit Ausnahme von HDL- und LDL-Cholesterol betroffen waren. Diese Ergebnisse sind von großem Interesse in Anbetracht der bisher aus Tierversuchen bekannten Zusammenhänge zwischen Vitamin B₆- und Lipid-Stoffwechsel. Iwami und Okada [33] berichten über einen verstärkten Cholesterol-Katabolismus bei pyridoxin-defizienten Ratten, Williams et al. [82] fanden entsprechend eine Ab-

nahme der Cholesterol-Spiegel bei Vitamin B₆-defizienten Ratten. Andere Untersucher teilten gegensätzliche Befunde mit einer Erhöhung des Cholesterols bei Pyridoxin-Mangel mit [17, 18] (Dam et al. [18] bei Hühnern, Vijayammal und Kurup [76] bei Ratten). Die Ergebnisse zu diesem Punkt sind also durchaus kontrovers und bedürfen weiterer Klärung. Swell et al. [72] fanden in ihrer Untersuchung der Lipidfraktionen in Serum und Leber bei Vitamin B₆-defizienten Ratten keinen Einfluß auf die Serum-Werte, wohl aber eine leichte Abnahme des freien Cholesterols sowie eine sehr deutliche der Phospholipide in der Leber. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß die männlichen Epileptiker in unserer Studie die mit Abstand stärkste Korrelation gerade zwischen Phospholipiden und Pyridoxal-5-phosphat-Spiegeln aufwiesen. Generell sollte nach unseren Ergebnissen den Zusammenhängen zwischen Vitamin B₆-Status und Lipiden auch bei Normalkollektiven intensiv nachgegangen werden.

Grundsätzlich ist es wenig wahrscheinlich, daß die von uns beobachteten Korrelationen mit der antiepileptischen Medikation zusammenhängen: Die aus der Literatur als Effekte der Antikonvulsiva bekannte Anhebung der Lipidwerte sowie die Verschlechterung des Vitamin B₆-Status würden die gefundenen positiven Korrelationen zwischen Vitamin B₆-Status und Lipiden gerade nicht erwarten lassen. Möglicherweise sind die beobachteten Zusammenhänge auch physikochemisch erklärbar: Handelt es sich doch bei Pyridoxal-5-phosphat um eine Substanz von amphiphilem Charakter, für die Transportmechanismen durch Lipide durchaus denkbar wären.

Daß Vitamin B₆ prinzipiell das Immunsystem beeinflusst, ist aus Tierversuchen bekannt [63, 83]. Beziehungen zwischen IgG und EGOT₀ (positiv) und α_{EGOT} (negativ) bestanden in unserem Kollektiv bei den Männern, während bei den Frauen keine entsprechenden Korrelationen nachzuweisen waren. IgG-Spiegel

wurden unter Antiepileptika von Andersen und Mosekilde [2] erniedrigt gefunden; entsprechenden Zusammenhängen zwischen Vitamin B₆-Status und IgG-Verminderung sollte demnach nachgegangen werden. Andere Autoren konnten die antiepileptika-bedingte IgG-Erniedrigung allerdings nicht bestätigen [70, 81].

Beziehungen zwischen Vitamin B₆-Status und Nervenleitungsgeschwindigkeiten fanden sich bei unserem Kollektiv nicht, so daß ein Vitamin B₆-Mangel wohl nicht als Ursache der bekannten antiepileptika-bedingten Polyneuropathie anzunehmen ist.

Zwischen Konzentrationsfähigkeit und Vitamin B₆-Status war ebenfalls kein Zusammenhang zu finden, sieht man von der äußerst schwachen negativen Korrelation zwischen α_{EGOT} und Gesamtzahl des d₂-Testes bei den Frauen ab. Nennenswerte positive Korrelationen zwischen Blutbild und Vitamin B₆-Status bestanden lediglich zwischen EGOT₀ sowie Pyridoxal-5-phosphat auf der einen und MCHC auf der anderen Seite bei den Männern; es erscheint demnach eine Abnahme des Hb-Gehaltes der Erythrozyten bei schlechter Vitamin B₆-Versorgung denkbar.

Der Pyridoxal-5-phosphat-Spiegel lag bei Patienten mit cerebellären Störungen zwar etwas niedriger als bei den übrigen, bei Betrachtung der sonstigen Parameter des Vitamin B₆-Status ließ sich aber kein Zusammenhang zwischen diesem Vitamin und den cerebellären Symptomen sichern. Ähnlich war das Bild auch bei den Auffälligkeiten an Haut und Gingiva, obwohl bei Vitamin B₆-Mangel das Auftreten von Dermatitis bekannt ist.

Literaturverzeichnis am Schluß des dritten Teils der Arbeit.

Priv.-Doz. Dr. K.-H. Krause, Friedrich-Baur-Institut, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität, Ziemssenstr. 1a, 8000 München 2